UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 87

DE LA MESURE
DE LA RÉSISTANCE DE L'ORGANISME
DANS LA TUBERCULOSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Juillet 1922

PAR

Fernand TRABUC

Né à Marseille, le 12 mai 1896

INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES B.-D.-R. (PRIX RAMPAL 1920)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

« *Mesure ce qui est mesurable et rends mesurable ce qui ne l'est pas encore* » GALILÉE.

Examinateurs de la Thèse

DERRIEN, professeur, *Président.*
LISBONNE, professeur.
GAUSSEL, agrégé. } *Assesseurs.*
RIMBAUD, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1922

DE LA MESURE
DE LA
RÉSISTANCE DE L'ORGANISME
DANS LA TUBERCULOSE

DU MÊME AUTEUR

Contribution à l'étude de l'Hématologie du Typhus exanthématique (en collaboration avec le Dr P. Vasserot), *Marseille Médical*, 1er août 1920. Mémoire couronné par le Comité Médical des B.-d.-R.

Fracture spontanée des deux os de l'avant-bras chez un nourrisson hérédo-syphylitique (en collaboration avec le Dr Cassoute). *Pédiatrie*, février 1922.

Sur quatre Cas de Néphrite aiguë du Nourrisson, (en collaboration avec le Dr Cassoute). *Pédiatrie*, mai 1922.

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 87

DE LA MESURE

DE LA RÉSISTANCE DE L'ORGANISME

DANS LA TUBERCULOSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Juillet 1922

PAR

Fernand TRABUC

Né à Marseille, le 12 mai 1896

INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES B.-D.-R. (PRIX RAMPAL 1920)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

« *Mesure ce qui est mesurable et rends mesurable ce qui ne l'est pas encore* ». GALILÉE.

Examinateurs de la Thèse

DERRIEN, professeur, *Président.*
LISBONNE, professeur.
GAUSSEL, agrégé. } *Assesseurs.*
RIMBAUD, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
	GRYNFELTT.
Physiologie	HEDON.
Physique médicale	N...
Chimie biologique et médicale	DERRIEN, *doyen.*
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	MASSABUAU.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie interne	N...
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
	TEDENAT.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Clinique gynécologique	De ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET et BAUMEL

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	GRYNFELTT.
Clinique propédeutique de chirurgie	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	MARGAROT
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL F.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD	Accouchements	DELMAS (P.)
	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE
Anatomie	DELMAS (J.)		CABANNES
Chimie	MESTREZAT	Physique	PECH.

Examinateurs de la thèse:

MM DERRIEN, professeur, *président.*	GAUSSEL, agrégé.
LISBONNE, professeur.	RIMBAUD, agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME ET A MA FILLE YVONNE

A MES FRÈRES

F. TRABUC.

A MON ONCLE

LE PROFESSEUR François ARNAUD

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

MÉDECIN CONSULTANT DES HOPITAUX

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Messieurs les Professeurs

Léon PERRIN, Léon d'ASTROS, OLMER, AUBARET

PROFESSEURS A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Messieurs les Docteurs

CASSOUTE, Edouard MICHEL, ROUSLACROIX

MÉDECINS DES HOPITAUX

Messieurs les Docteurs

LOUGE, ROUX de BRIGNOLE, MELCHIOR ROBERT

PIERI, J. POUCEL, PONS

CHIRURGIENS DES HOPITAUX

Monsieur le Docteur Louis LAFOND

CHEF DU LABORATOIRE DES HOPITAUX

Monsieur le Docteur TEISSONNIÈRE

CHEF DU LABORATOIRE DE LA CRÈCHE DÉPARTEMENTALE

Messieurs les Docteurs PLANCHE et R. de VERNEJOUL

MES PRÉPARATEURS AU CONCOURS D'INTERNAT

F. TRABUC.

A Messieurs N. FONT et MARTIN

PROFESSEURS DE MATHÉMATIQUES AU LYCÉE DE MARSEILLE

F. TRABUC.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DERRIEN

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

A MON JURY DE THÈSE

F. TRABUC.

DE LA MESURE

DE LA RESISTANCE DE L'ORGANISME

DANS LA TUBERCULOSE

INTRODUCTION

Le problème du diagnostic de la tuberculose. — C'est un diagnostic évolutif qu'il est nécessaire de porter. — Le rôle de la résistance de l'organisme dans l'évolution de la maladie.

Le problème du diagnostic de la tuberculose a déjà fait couler des flots d'encre. Les signes cliniques ont attiré l'attention de tous les médecins depuis l'ère hippocratique jusqu'à nos jours. Avec la découverte des rayons X, des signes nouveaux sont venus s'ajouter en vue de préciser le diagnostic anatomique de la lésion. Avec le laboratoire, les méthodes de diagnostic sont tout aussi nombreuses : diagnostic bactériologique par la recherche du bacille dans les crachats, dans les urines, dans les sérosités dans le pus et même dans le sang. Inoculation au cobaye des produits pathologiques, tuberculino-réactions, albumino-réaction de Lévy Valensi dans les crachats, réaction de Moritz-Weiss dans les urines, séro-agglutination

d'Arloing et Courmont, séro-précipitation, réaction de l'antigène de Debré et Paraf, réaction d'activation du venin de Cobra de Calmette, et enfin la réaction de déviation du complément de Bordet appliquée à la tuberculose par Calmette et Besredka, sur laquelle on a beaucoup discuté ces temps-ci.

Cette surabondance de signes et d'épreuves de laboratoire prouve, non seulement la diversité des lésions et des troubles fonctionnels engendrés par la tuberculose, mais encore et surtout l'insuffisance de la plupart de ces signes et la difficulté du diagnostic.

C'est qu'en effet le problème du diagnostic de la tuberculose se présente, nous semble-t-il, d'une façon toute différente de celui des autres maladies. Il est évident qu'une séro-agglutination de Widal positive au cours d'une pyrexie qui dure depuis trois semaine pose le diagnostic de fièvre typhoïde, et pratiquement ce séro-diagnostic est d'une grande utilité. De même, la réaction de Bordet-Wassermann, bien qu'elle ne soit pas absolument spécifique, est d'un grand secours pour le diagnostic de la syphilis. Et l'on peut multiplier les exemples de ces réactions biologiques plus ou moins spécifiques qui, au moins lorsqu'elles sont positives, suffisent à poser un diagnostic. Mais, en ce qui concerne la tuberculose, il ne suffit pas, pour déclarer un malade tuberculeux, de déceler par une réaction à la tuberculine ou par une séro-agglutination d'Arloing et Courmont, la présence du bacille de Koch dans l'organisme de ce malade. Ces réactions sont bien spécifiques, mais elles n'ont pas de valeur diagnostique pratique, parce qu'elles sont positives dans la presque totalité des cas chez l'adulte. Car, en somme, tout le monde est tuberculeux, tout le monde a eu dans son enfance une infection par le bacille de Koch, infection plus

ou moins marquée, infection à laquelle l'organisme résiste plus ou moins, mais infection tout de même, qui pourra se réveiller un jour et évoluer d'une façon grave. En fait de tuberculose, ce n'est pas un diagnostic d'infection qu'il faut porter, c'est un diagnostic d'activité de la maladie, un diagnostic de l'évolution de celle-ci. *C'est en somme le pronostic de la tuberculose qui constitue à lui tout seul le problème du diagnostic de cette maladie.*

Or, et ceci est de la pathologie générale, l'évolution de toute maladie infectieuse dépend essentiellement de deux facteurs: le microbe et le terrain.

Le *microbe,* c'est-à-dire le nombre et la virulence des agents infectieux qui ont envahi l'organisme: c'est ce premier facteur que nous appellerons l'*intensité de l'infection.*

Le *terrain,* c'est-à-dire les moyens de défense que l'organisme peut opposer à cette infection: c'est ce second facteur que nous appellerons la *résistance de l'organisme* vis-à-vis de l'agent infectieux.

Et la conception que l'on doit avoir actuellement de la maladie est précisément de considérer celle-ci comme un état d'équilibre instable entre ces deux facteurs: c'est la définition même que Bouchard donne dans son traité de pathologie générale.

L'évolution de la maladie sera d'autant plus favorable que le nombre et la virulence des agents microbiens seront faibles et que la résistance de l'organisme sera forte. De sorte que si nous représentons par I l'intensité de l'infection, par R la résistance de l'organisme, l'évolution favorable, c'est-à-dire le *pronostic* sera représenté par

$$P = \frac{1}{I} \times R$$

En posant cette formule, disons-le dès maintenant pour qu'il n'y ait aucun malentendu, nous ne voulons pas réduire les problèmes de la clinique à des problèmes d'algèbre. Nous ne prétendons pas que le pronostic d'une maladie puisse être évalué par un chiffre qui règlera d'une façon mathématique l'évolution de la maladie et qui décidera à coup sûr si le malade doit guérir ou succomber. Loin de là, en représentant par P, I et R des *termes* cliniques nous ne voulons pas impliquer que ces termes cliniques soient des grandeurs, et encore moins des grandeurs mesurables. Nous ne faisons que traduire en langage mathématique ce que nous avons exprimé plus haut en langage courant. Les mathématiques ne sont pas autre chose qu'un langage plus clair, plus concis et plus commode, qui traduit des phénomènes mécaniques, physiques et chimiques, et qui peut très bien traduire également des phénomènes biologiques.

Revenons à notre formule, qui s'applique aussi bien à la tuberculose qu'à toutes les maladies infectieuses. Il est certaines maladies, comme le paludisme par exemple, pour lesquelles la gravité de la maladie dépend beaucoup de l'intensité de l'infection: le genre de l'hématozoaire (pl. præcox ou vivax), le nombre des infections et des réinfections influent grandement sur l'évolution de la maladie. La résistance de l'organisme influe également mais passe peut-être au second plan. Nous dirons que, pour ces maladies, le facteur I prime le facteur R.

En ce qui concerne la tuberculose, nous croyons qu'il en est autrement: nous ne nions pas évidemment le rôle du bacille dans la contamination tuberculeuse. Mais nous ne pouvons nous empêcher de remarquer que le bacille de Koch est partout: il imprègne tout le monde. La cuti-

réaction de Von Pirliet est positive chez tous les adultes, aussi bien chez le paysan que chez le citadin, aussi bien chez le fils d'un père bien portant que chez le fils d'un tuberculeux. S'il y a plus de tuberculeux à la ville qu'à la campagne, c'est évidemment à cause du nombre plus grand de bacilles que le sujet respire ou absorbe, mais c'est aussi et surtout à cause des conditions hygiéniques défavorables, mauvaise oxygénation de l'air des villes, poussières, gaz viciés, vapeurs toxiques qui diminuent la résistance de l'organisme; c'est que chez le citadin, qu'il soit ouvrier, employé de bureau ou petit commerçant, les échanges nutritifs sont ralentis, du fait de la vie sédentaire, et cela est si vrai que la théorie de la tuberculose par arthritisme a encore de nombreux partisans. Si un enfant né de parents tuberculeux est plus apte à contracter la tuberculose que les autres, c'est évidemment parce qu'il vit à côté d'un père qui crache des bacilles ou d'une grand'mère emphysémateuse qui tousse du matin au soir en berçant le bébé, mais c'est aussi et surtout parce que ce père, tuberculeux lui-même, souvent alcoolique, malade dans tous ses organes, a transmis à son fils des dystrophies congénitales, des tares organiques qui font de ce petit être chétif un sujet réceptif à toutes les maladies.

En fait de tuberculose, le facteur R prime le facteur I. Nombreux sont les faits d'observation clinique qui viennent à l'appui de cette opinion.

Les cas bien connus de contamination tuberculeuse par des vieillards catarrheux et emphysémateux chroniques, par ces aïeuls qui sèment la maladie autour d'eux et qui voient mourir leurs petits-enfants de tuberculose aiguë sont une preuve formelle du rôle du terrain dans l'évolution de la tuberculose: pourquoi, en effet, le bacille qui produit chez le grand'père une tuberculose à forme tor-

pide, qui lui permet de vivre jusqu'à 60 ou 70 ans... pourquoi ce même bacille, lorsqu'il passe chez le jeune enfant, fait-il éclater une méningite tuberculeuse ou une typho-bacillose de Landouzy? Le microbe est le même. C'est le terrain qui diffère.

De même, dans un milieu riche en bacilles de Koch, une salle d'hôpital réservée à des tuberculeux — le pavillon Tivollier des hôpitaux de Marseille en est un bel exemple — nous verrons des employées, infirmières ou servantes y rester pendant des années entières, se dévouant auprès des malades, sans jamais présenter le moindre signe de tuberculose en activité, alors que d'autres, une jeune élève de 23 ans par exemple, bien portante au début, fera, six mois après, une tuberculose à évolution rapide et mourra au bout de quelques semaines de maladie.

C'est un fait d'observation clinique courante qu'il y a des tuberculeux porteurs de petites lésions pulmonaires, à peine appréciables à l'auscultation, qui meurent dans l'espace de quelques mois, alors que d'autres, porteurs de grosses lésions, cavernes pulmonaires par exemple, arrivent jusqu'à un âge avancé de la vie et continuent leurs occupations comme des gens bien portants.

Quel est le médecin également qui n'a pas observé un de ces cas de tuberculose éclatant tout à coup, vers l'âge de 60 ans, sans que rien auparavant ait pu faire soupçonner chez le malade la moindre trace de bacillose? Telle femme que je connais, bien portante jusqu'à l'âge de 54 ans, fait subitement plusieurs hémoptysies et meurt un an après, de tuberculose généralisée. Telle autre, ayant toujours vécu à la campagne, fait à l'âge de 70 ans une ostéo-arthrite tuberculeuse, au grand étonnement des médecins qui la soignent depuis plus de trente ans.

Tous ces faits nous ont particulièrement frappé depuis que nous observons des malades : ils prouvent, nous semble-t-il, qu'en fait de tuberculose le terrain joue un rôle primordial. Telle est la raison de cette différence que nous avons notée dès le début entre le problème du diagnostic de la tuberculose et celui des autres maladies ; telle est la raison de la difficulté plus grande du diagnostic : *c'est qu'il nous faut tenir compte de ce facteur terrain.* C'est pour cela que nous avons voulu essayer d'évaluer la résistance de l'organisme vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, et nous sommes persuadés que la connaissance de ce facteur nous aidera à poser le diagnostic évolutif de la maladie, à en éclairer le pronostic.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les diverses théories de l'immunité et l'idée de résistance de l'organisme. — Pasteur et Metchnikoff. — Les leuco-pronostics de la tuberculose, les séro-pronostic, la réaction de Calmette et Besredka. — Les tuberculino-pronostics.

L'idée de la résistance de l'organisme dans les diverses maladies est aussi vieille que la médecine : « *Natura medicatrix* », disaient les anciens, et ils connaissaient, empiriquement du moins, la vaccination antivariolique, ils savaient que certaines maladies ne se contractent pas deux fois. Mais c'est seulement depuis l'ère pastorienne que cette notion de *terrain* a commencé à se préciser. Elle est intimément liée à ce grand problème de l'immunité qui depuis soixante ans passionne tous les biologistes, et qui, à l'heure actuelle, constitue une véritable science dont Bordet a tracé les grandes lignes dans son traité de l'immunité.

Pasteur expliquait le mécanisme de l'immunité par la théorie du milieu épuisé : un organisme immunisé est un organisme dont le milieu intérieur est impropre au développement du virus parce que celui-ci, dans une première atteinte, a épuisé les substances nutritives nécessaires à son développement. Bientôt, les faits vinrent contredire

cette hypothèse et Chauveau supposa que l'immunité était due, non pas à l'appauvrissement des humeurs, mais au contraire à la production par le microbe qui se multiplie d'une substance empêchante qui mettait à l'abri de l'infection. Ces deux théories faisaient jouer le rôle important au seul microbe.

C'est Metchnikoff qui, le premier, fit jouer un rôle actif à l'organisme par certaines cellules spécialisées précisément à cette défense active: les phagocytes. Un organisme attaqué par des microbes pathogènes ne reste pas impassible devant cette invasion étrangère comme un tube de bouillon qui se laisse envahir par le streptocoque. L'organisme est formé de cellules, vivantes comme les cellules microbiennes. Elles se défendent d'une façon active en les agglutinant, en les phagocytant, en émettant des anticorps.

Si Pasteur a montré le rôle du microbe dans la maladie, c'est Metchnikoff qui a montré le rôle de l'organisme et l'idée actuelle que nous avons de la maladie est due en somme à ces deux savants. Ce qu'il y a de curieux, c'est qu'ils ne sont médecins ni l'un ni l'autre: le premier était un chimiste, le second un zoologiste.

Aujourd'hui, la conception du mécanisme de l'immunité semble diviser les biologistes en deux écoles opposées: les partisans de la théorie cellulaire et les partisans de la théorie humorale. Nous ne voulons pas entrer dans une discussion approfondie de ces théories, mais il nous semble qu'il n'y a pas entre ces deux hypothèses l'opposition irréductible qui apparaît au premier abord. Nul ne peut nier qu'il existe dans le sérum des produits bactéricides qui peuvent agir en dehors de l'action leucocytaire; nul ne peut nier également que les leucocytes sont

aptes à phagocyter les microbes dans l'organisme immunisé. Les deux processus existent. Et ce qui divise en somme les deux écoles, c'est de savoir quel est, de ces deux processus, le plus important: pour les uns, le processus cellulaire est le plus important, les réactions humorales n'étant que le témoin de l'activité phagocytaire; pour les autres, le processus humoral est antérieur à la phagocytose, il tue d'abord le microbe, le leucocyte « enterre » les cadavres.

Personnellement, il nous a semblé que la phagocytose était un phénomène tellement général que l'on ne pouvait pas le réduire à une simple inhumation de bacilles morts et le placer ainsi au second plan après les réactions humorales. Les superbes expériences de Metchnikoff (1) tout le long de la série animale prouvent la généralité de ce phénomène: aussi bien chez les êtres unicellulaires, amibes et protozoaires, que chez les être multicellulaires, myxomycètes, spongiaires, cælentérés, echynodermes, vers, arthropodes, mollusques, tuniciers... aussi bien chez les invertébrés que chez les vertébrés... le mécanisme de défense est toujours le même: c'est la digestion intracellulaire du parasite par certaines cellules de l'organisme. Et le phénomène s'applique non seulement à la destruction des corps microbiens, mais encore aux produits toxiques, aux débris cellulaires... à toute substance, en somme, étrangère à l'organisme: la phagocytose représente, non seulement le processus de l'immunité, mais aussi le processus de *l'antixénisme*.

Les modifications humorales nous paraissent, au contraire, des phénomènes beaucoup plus restreints: ils ne

(1) Metchnikoff. Pathologie comparée de l'inflammation, Paris, 1892.

s'appliquent, tout d'abord, qu'aux animaux supérieurs. Et chez eux on ne les observe que dans l'immunité acquise par une infection antérieure (immunité active) ou par l'injection d'un sérum d'animal déjà immunisé (immunité passive). L'immunité naturelle ne s'accompagne jamais de propriétés microbicides du sérum: au contraire, le sérum d'animaux réfractaires à un microbe constitue parfois un excellent milieu de culture pour ce même microbe. Dans l'immunité naturelle, la phagocytose constitue à elle seule tout le mécanisme de l'immunité (1). Et nous pensons que dans l'immunité acquise l'activité phagocytaire constitue non pas, peut-être, le phénomène le plus important, le plus efficace, mais en tout cas le phénomène primordial sans lequel il n'y a pas de modification des humeurs.

A la lumière de ces conceptions actuelles, la résistance de l'organisme vis-à-vis d'une infection donnée nous apparaît comme une aptitude naturelle ou acquise de l'organisme à réagir par des réactions de défense sous l'influence d'une invasion microbienne.

Ces réactions de défense ne sont pas autre chose que des modifications apportées dans les phénomènes physiologiques normaux sous l'influence d'une cause extérieure anormale. Elles constituent en somme certains symptômes de la maladie: fièvre, hyperleucocytose, hypertrophies d'organes... Elles sont d'autant plus marquées que l'aptitude que possède l'organisme à réagir est plus grande. C'est pour cela que plusieurs auteurs se sont basés sur certaines de ces réactions, telles que l'hyperleucocytose, pour évaluer la résistance de l'organisme: c'est le prin-

(1) Arthus. Précis de physiologie microbienne (Masson, 1921, p. 281).

cipe du *leuco-pronostic* qu'on a décrit dans presque toutes les maladies infectieuses. Et, de fait, Richard a décrit dans la tuberculose une formule sanguine de résistance, une formule de défense, une formule de déchéance (1). Arneth également, par ses images neutrophiles, a établi un pronostic de la tuberculose en se basant sur le nombre de noyaux des polynucléaires neutrophiles. Si, au lieu de considérer les modifications leucocytaires, on considère les modifications humorales, nous aurons alors les méthodes du *séro-pronostic* d'Arloing, Bayle et Dumarest, la méthode opsonique de Wright (2) et la réaction de fixation du complément, qui décèle, en somme, la présence d'anticorps dans le sérum.

Il ne nous appartient pas de donner une opinion sur la valeur de toutes ces méthodes, mais nous ne pouvons nous empêcher de remarquer que ce qu'on évalue dans ces cas-là, c'est la *réaction* de l'organisme à une infection donnée, et non pas la *résistance* de l'organisme. Ces réactions de l'organisme, nous venons de le voir, sont d'autant plus marquées que la résistance est plus forte. C'est exact. Mais elles ne sont pas sous la dépendance seule de la résistance. *Elles dépendent aussi de l'infection.* Pour un même organisme, une infection légère provoquera une réaction peu marquée; une infection virulente provoquera une réaction plus intense.

On s'est aussi basé, pour établir le pronostic de la tu-

---

(1) Richard. *La Province médicale*, 18 mai 1908. Consulter également, à ce sujet, le travail de Faure-Beaulieu : « Eléments figurés du sang et tuberculose ». *Revue de la tuberculose*, page 157, juin 1911.

(2) A. Jousset. Société d'études scientifiques pour la tuberculose, 2 mai 1907. *Bulletin médical*, 15 et 18 mai 1907.

berculose, sur l'intensité des réactions à la tuberculine. Ces épreuves ont une réelle valeur au point de vue pronostique: elles indiquent, suivant l'intensité de la réaction, que l'organisme est encore apte à réagir à l'infection tuberculeuse. Nous leur faisons simplement le reproche de n'être pas suffisamment précises pour permettre une évaluation numérique de la résistance de l'organisme.

Enfin, d'autres réactions ont été données en vue d'établir le pronostic de la tuberculose ou le diagnostic évolutif de cette maladie: c'est l'uro-intradermo-réaction de Wildbolz (1) et l'auto-hémo-réaction étudiée récemment par notre camarade Berthier (2). Le mécanisme biologique de ces réactions est encore inconnu et les résultats expérimentaux n'ont pas paru confirmer entièrement la valeur de ces méthodes.

---

(1) Wildbolz. *Correspondenz Blatt für Schweitzer Aertze.* Bâle, 31 mai 1919.

(2) J. Berthier. Contribution à l'étude des réactions locales diagnostiques de l'infection tuberculeuse. Thèse de Montpellier, 1922.

CHAPITRE II

EXPOSE THEORIQUE DE NOTRE METHODE

« Si en biologie on veut arriver à connaître les lois de la vie, il faut non seulement observer et constater les phénomènes vitaux, mais de plus il faut fixer numériquement les relations d'intensité dans lesquelles ils sont les uns par rapport aux autres. »

Cl. Bernard,
Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale. Paris, 1898.

Les réactions de défense de l'organisme dans une infection microbienne sont sous la dépendance de deux facteurs: l'aptitude que possède l'organisme à réagir d'une part, le nombre et la virulence des agents microbiens d'autre part. Si nous représentons par r l'intensité des réactions de défense, par R la résistance de l'organisme et par I l'intensité de l'infection, nous avons:

$$r = f(R, I)$$

Essayons d'exprimer mathématiquement les lois qui régissent ces réactions de défense r en fonction de ces deux facteurs R et I. Ces réactions de défense, avons-nous dit plus haut, sont d'autant plus marquées que l'aptitude que possède l'organisme à réagir est plus grande. Elles sont d'autant plus marquées également que l'intec-

tion est plus intense. De sorte qu'on est tenté d'écrire immédiatement :

$$r = R \times I$$

Mais en écrivant cette formule nous disons plus que ce que nous voulons dire, car nous supposons qu'il y a proportionnalité exacte entre ces trois facteurs. Or, rien ne peut nous faire supposer cette hypothèse. Au contraire, les lois qui régissent la biologie sont certainement plus complexes que cela, nous ne le cachons pas. Est-ce à dire qu'il est impossible de les exprimer mathématiquement? Certainement, non! Les mathématiciens se sont déjà trouvés en face de problèmes analogues : ils ont tourné la difficulté par une création de génie, les infiniment petits (1).

Si donc la proportionnalité est inexacte pour des valeurs finies de r et de I, elle devient rigoureusement exacte pour des quantités infiniment petites. Et si nous

---

(1) C'est Leibnitz qui, en 1684, créa le calcul différentiel dans son mémoire « *Nova methodus pro maximis et minimis* ». Une preuve que le calcul infinitésimal permet d'exprimer mathématiquement des phénomènes fort complexes est fournie par les nouvelles conceptions d'Einstein sur l'univers ; quoi de plus complexe en effet que ces lois physiques de la relativité dans lesquelles les rayons lumineux ne suivent plus la ligne droite, la masse des corps et leurs dimensions sont fonctions de leur vitesse, etc. La loi de la gravitation universelle devient ainsi soumise à une quantité de causes : Einstein l'exprime cependant par une formule assez simple :

$$R_{\mu\nu} = -\varkappa \left(T_{\mu\nu} - \frac{1}{2} g_{\mu\nu} T \right)$$

à côté de laquelle la loi de Newton n'est qu'une grossière approximation.

représentons par dI un accroissement infiniment petit de l'infection, il en résultera un accroissement infiniment petit dr des réactions de l'organisme, et nous aurons alors :

$$dr = R \times dI$$

d'où nous tirons :

$$R = \frac{dr}{dI}$$

c'est-à-dire **la résistance de l'organisme vis-à-vis d'une infection donnée est la dérivée des réactions de l'organisme par rapport à l'intensité de l'infection**.

Nous allons appliquer à la mesure de la résistance de l'organisme la méthode générale qu'on applique pour mesurer une dérivée : nous allons donner un accroissement très petit à l'infection, nous mesurerons l'accroissement des réactions de l'organisme qui s'ensuivent et nous ferons le rapport.

Pour donner un accroissement très petit à l'infection, nous ferons sous la peau du malade une injection d'une *petite dose de tuberculine;* pour mesurer l'accroissement des réactions qui s'en suivent, nous mesurerons l'augmentation du nombre de globules blancs. Le rapport de ces deux nombres nous donnera la valeur de la résistance de l'organisme.

CHAPITRE III

EXPOSE TECHNIQUE DE NOTRE METHODE

Le choix d'une tuberculine. — Dosage de la quantité injectée. — L'hématimétrie.

Lorsqu'un ingénieur veut construire un pont au moyen d'un certain nombre de matériaux, il calcule d'abord, d'après la résistance de ces matériaux, la courbe exacte qu'il doit donner aux arches de ce pont pour avoir le maximum de solidité. Une fois la formule de cette courbe trouvée, il prend des ouvriers qui, avec des pierres et du ciment vont construire un pont dont les arches se rapprocheront autant que possible de la courbe calculée, mais qui ne lui seront jamais parfaitement identiques.

De même, nous venons de poser la formule exacte qui définit la résistance de l'organisme: il s'agit maintenant de passer à sa réalisation pratique au moyen des procédés cliniques plus ou moins précis que nous avons à notre disposition.

Notre méthode se ramène, en somme, à étudier les variations de la leucocytose sous l'influence d'une injection de tuberculine. Cette étude, nous dira-t-on, a déjà été faite par Claude et Zaky d'abord, par Etienne, Rémy et Boulanger ensuite (C. R. Sos. biol., 1909). Mais ces auteurs n'ont tiré de leurs résultats aucune conclusion en ce qui

concerne la résistance de l'organisme. Le problème que nous nous proposons est tout différent: il s'agit de nous mettre dans les conditions qui se rapprochent le plus de notre formule, afin d'obtenir une valeur aussi approchée que possible de la résistance de l'organisme.

I. — Ce qui caractérise essentiellement notre méthode, c'est que nous injectons une *très petite dose* de tuberculine: la première condition pour qu'une dérivée existe est que la fonction soit continue. Si nous injectons une dose trop forte de tuberculine, nous aurons des phénomènes généraux intenses qui caractérisent ce qu'on a appelé la *réaction à la tuberculine,* c'est-à-dire un phénomène essentiellement discontinu puisqu'il a été rapproché, par son mécanisme, du choc anaphylactique. Nous avons donc voulu injecter une dose très faible de tuberculine, afin de n'avoir aucune réaction clinique appréciable: pas d'élevation de température, pas de réaction de foyer... uniquement des modifications sanguines. Après plusieurs essais, nous nous sommes arrêtés à la dose de *un dixième de milligramme pour* 60 *kilos.*

Pour que cette injection de tuberculine corresponde le plus possible à un accroissement d'infection tuberculeuse, nous avons choisi une tuberculine préparée avec du bacille tuberculeux *humain,* une tuberculine *totale* contenant à la fois les toxines adhérentes et les toxines diffusibles, une tuberculine *pure* contenant le moins possible de substances albuminoïdes étrangères. C'est la solution mère de tuberculine précipitée par l'alcool, de l'Institut Pasteur de Paris, que nous avons employée.

Pour doser exactement la quantité de tuberculine injectée, nous prélevons avec une pipette précise au centième de centimètre cube, un demi-centimètre cube de

cette solution mère que nous diluons dans 125 centimètres cubes de sérum physiologique stérilisé. Chaque centimètre cube de cette dilution contient 0 milligr. 04 de tuberculine et nous injectons cette solution au moyen d'une seringue graduée en vingtièmes de centimètres cubes. Chez le nourrisson, on a intérêt à se servir de la seringue de Barthélemy.

II. — La seconde opération clinique que nous avons à pratiquer est la mesure des réactions de défense de l'organisme consécutives à cet accroissement d'infection. Les réactions de défense sont évidemment multiples: les unes humorales, telles que l'augmentation de l'indice opsonique, l'augmentation des agglutinines, des anticorps..., les autres chimiques, telles que l'augmentation de la cholestérine dans le sang, les autres enfin cellulaires, telles que l'augmentation du taux des leucocytes. Si nous avons préféré mesurer l'augmentation du nombre des globules blancs, c'est parce que, nous l'avons déjà dit, l'immunité cellulaire nous a paru être le processus le plus général de l'immunité, le processus causal des modifications humorales; c'est parce que ces réactions cellulaires nous ont paru plus sensibles à un léger accroissement d'infection que les réactions humorales, plus facilement mesurables en somme qu'une évaluation de l'index oposonique ou un dosage des anticorps.

Cependant, avec les faibles doses de tuberculine que nous avons injectées, nous ne nous attendions pas à trouver des modifications très sensibles du nombre des globules blancs. Et nous nous sommes demandés si les procédés hématimétriques actuels étaient suffisamment précis pour déceler de faibles modifications du taux des leucocytes. Nous avons calculé l'erreur que l'on commettait avec les

différents hématimètres classiques: cette erreur est considérable pour la numération des globules blancs. Avec l'hématimètre de Hayem, elle n'est pas moins de 2.000 globules blancs en plus ou en moins du chiffre trouvé. Avec les hématimètres de Malassez et de Thoma Zeiss, l'erreur est moindre, mais trop grande cependant pour déceler les modifications légères que nous avons observées.

Nous avons été amenés à employer la cellule de Nageotte modèle II (profondeur: 50 mm.) avec une technique spéciale qui est la suivante:

La prise de sang est faite dans la veine (1): nous éliminons ainsi les erreurs dues à une vaso-dilatation ou une vaso-constriction passagère des téguments. Nous prélevons, avec une pipette précise à un centième de centimètre cube, un demi-centimètre cube de sang veineux que nous diluons dans 50 centimètres cubes de la solution:

Violet de gentiane.....	XXX gouttes
Acide acétique glacial	1 gr. 50
Eau distillée filtrée sur bougie.....	300 cc.

Nous portons un peu de cette dilution de sang au centième sur la cellule de Nageotte et nous examinons au microscope avec un objectif de 4 millimètres et un oculaire fort. Nous comptons 4 bandes et multiplions le chiffre obtenu par 20.

Nous réduisons ainsi au minimum les erreurs de lecture, nous supprimons les pipettes capillaires et les mélangeurs Potain, qui modifient certainement par des phénomènes de capillarité la répartition des globules

(1) Sauf, évidemment, pour le nourrisson chez lequel la ponction veineuse est pratiquement impossible.

blancs dans les dilutions de sang (1), nous multiplions enfin ces erreurs par 20 seulement, au lieu de les multiplier par 100 avec l'appareil de Malassez ou par 124 avec l'hématimètre de Hayem. Il est vrai que nous augmentons les erreurs de mouillage des pipettes. Mais ce qui nous intéresse, c'est une augmentation ou une diminution du taux des leucocytes et non le nombre absolu des globules blancs par millimètre cube: ces erreurs de mouillage s'annulent en faisant la différence.

Nous estimons qu'avec ce procédé hématimétrique personnel, l'erreur que nous avons pu faire n'a certainement pas dépassé 250 globules blancs en plus ou en moins du chiffre trouvé. Et nous n'avons tenu compte, dans nos résultats, que des augmentations de globules blancs supérieures à 500.

Il va sans dire que toutes nos numérations globulaires ont été faites avec le même appareil, suivant la même technique, aux mêmes heures de la journée et loin des périodes digestives.

Nous nous sommes assurés plusieurs fois, en faisant tous les jours, à la même heure, une numération globulaire chez un même malade (apyrétique, bien entendu) que le taux des leucocytes et la formule leucocytaire étaient à peu près constants pour une même heure de la journée (2).

---

(1) Hayem a fait d'intéressantes expériences sur la répartition des éléments figurés du sang dans les tubes capillaires. Ces expériences ont été rapportées dans la thèse de Dupérié (Paris, 1878) : *Variations physiques dans l'état anatomique du sang.*

(2) Nous sommes sur ce point en contradiction avec MM. P. Mauriac et Cabouat (Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal, *Paris Médical*, 21

En somme, la technique de notre méthode est la suivante :

Première numération globulaire un soir à 17 heures ;

Injection de tuberculine (1 dixième de milligramme pour 60 kilos) le lendemain, à 9 heures du matin ;

Deuxième numération globulaire le surlendemain soir à 17 heures, c'est-à-dire trente-trois heures après l'injection de tuberculine.

Nous exprimons nos résultats en divisant par 500 le nombre mesurant l'augmentation ou la diminution des leucocytes, évaluant ainsi par un chiffre entier, positif ou négatif, la valeur de la résistance de l'organisme.

Il nous a paru intéressant de suivre, en même temps que les variations du taux des leucocytes, les modifications de la formule leucocytaire, les variations de l'image d'Arneth et de l'indice nucléaire de Wolf. Nous avons noté également l'absence ou la présence de grains azurophiles dans les grands mononucléaires, grains dont la signification est encore mal connue.

Comme on vient de le voir, notre méthode, malgré son point de départ mathématique, n'en est pas moins une méthode clinique et, de ce fait, soumise à de nombreuses erreurs : ce que nous mesurons n'est en somme qu'une valeur approchée de la résistance de l'organisme, et ces erreurs que nous commettons sont liées à la pureté plus ou moins grande de la tuberculine employée, à l'exactitude plus ou moins précise de nos procédés hématimétriques. Au fur et à mesure que ces procédés de mensuration cliniques se perfectionneront, nous aurons des résultats plus rapprochés de la vérité.

---

mai 1921). Mais ces auteurs n'indiquent pas leur technique hématimétrique et nous venons de voir que suivant la technique employée on pouvait avoir des erreurs absolues de 4.000 G. B.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous avons expérimenté notre méthode chez des nourrissons, des enfants et des adultes, chez des non tuberculeux, des tuberculeux cicatrisés, des tuberculeux en évolution et des tuberculeux cachectiques.

Nous ne présentons aujourd'hui que onze observations : il nous a semblé préférable, pour les débuts de notre expérimentation, de ne prendre qu'un petit nombre d'observations, dans lesquelles nous avons noté avec soin tous les renseignements cliniques et toutes les modifications cellulaires présentées par nos malades, plutôt que de réunir dans une statistique un grand nombre de résultats en face d'un diagnostic plus ou moins résumé. La résistance de l'organisme paraît dépendre de causes si diverses : antécédents héréditaires et personnels du malade, évolution antérieure de la maladie, affections concomitantes, infection secondaire surajoutée..., qu'il nous a paru indispensable, actuellement tout au moins, de tenir compte de tous ces éléments cliniques, afin de mieux juger la valeur de nos résultats expérimentaux.

Observation I

Nourrisson de 3 mois — Non tuberculeux — R = 0

Enfant S..., sexe masculin. Crèche départementale, 3 mois. Poids : 4 kil. 200. Père et mère bien portants. Nourri par sa mère.

Etat général de l'enfant excellent. Aucune manifestation morbide. Cuti-réaction négative le 23 octobre 1921. Le 26 octobre 1921 nous pratiquons une injection sous-cutanée de 1/150 de milligramme de tuberculine. Aucune réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires :

	Avant l'Injection (25 Octobre)	Après l'Injection (27 Octobre)
Nombre total de G. B.	13.250	13.680
Lymphocytes	15	14,5
Moyens mononucléaires	16,5	15
Grands mononucléaires	11	13
Formes de transition	5,5	3,5
Polynucléaires neutrophiles	51,5	53,5
— éosinophiles	0,5	0,5
— basophiles	0	0

D'où il résulte : pas de modifications cellulaires sensibles.

Résistance de l'organisme : R. = 0

Cet enfant a évolué ultérieurement normalement ; il a actuellement plus d'un an et ne présente aucun symptôme morbide.

Observation II

Nourrisson de 5 mois — Non tuberculeux — R = 0

Enfant N... de la Crèche départementale, sexe fém. 5 mois. 4 kil. 500. Ant. héréditaires et personnels : néant. Aucun symptôme morbide. Cuti-réaction négative. Le 20 décembre 1921, nous pratiquons une injection de 1/150 de mmg. de tuberculine. Pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires :

	Avant l'Injection (19 Déc. 1921)	Après l'Injection (21 Déc. 1921)
Nombre total de globules blancs	16.240	16.020
Lymphocytes	18	16
Moyens mononucléaires	10	11,5
Grands mononucléaires	21,5	22

	Avant l'injection (19 déc. 1921)	Après l'injection (21 déc. 1921)
Formes de transition.....	7,5	4,5
Polynucléaires neutrophiles ...	43	46
— éosinophiles ...	0	0
— basophiles ...	0	0

D'où il résulte : pas de modifications cellulaires sensibles.

Résistance de l'organisme : **R. = 0**

Cet enfant est sorti de la Crèche avec sa mère dans un parfait état de santé.

Observation III

Nourrisson de 3 mois et demi — Tuberculeux — R = + 8 — Guérison

Enfant n° 44.032 de la Crèche départementale. Sexe masculin, 3 mois et demi. Poids : 2 kil. 800. Fils de père et mère inconnus, il entre à la Crèche, le 19 septembre 1921, avec sa sœur jumelle (enfant n° 44.031). Poids à l'entrée : 3 kil. 300 pour le garçon, 2 kil. 400 pour la fille. Le garçon a augmenté régulièrement de poids jusqu'à 7 octobre (4 kil. 050), mais à partir de ce moment, il présente des troubles gastro-intestinaux, diarrhée verte, amaigrissement. Le 28 octobre, l'examen radioscopique ne révèle aucune lésion pulmonaire. En novembre, toux grasse, coquelucheïde. Rien à l'auscultation mais le facies est pâle, ridé, chaine ganglionnaire cervicale bilatérale. La température oscille autour de 38°, le poids de l'enfant descend à 2 kil. 720. Le 2 décembre, l'examen radioscopique révèle une opacité des deux tiers supérieurs des deux poumons, surtout à droite. Chaîne ganglionnaire très nette au niveau du hile du poumon droit. Quelques ganglions à gauche. L'état général de cet enfant contraste avec celui de sa sœur jumelle qui, beaucoup plus chétive à son entrée n'a fait qu'augmenter de poids et se porte très bien.

Le 7 décembre nous pratiquons une injection de 1/200 de mmg. de tuberculine : pas d'élévation de température. Nous notons les réactions cellulaires suivantes :

	Avant l'Injection (6 Déc. 1921)	Après l'Injection (8 Déc. 1921)
Nombre de globules blancs....	11.440	15.380
Lymphocytes	5	6,5
Moyens mononucléaires	13	8
Grands mononucléaires	48	28
Formes de transition.....	10	7,5
Polynucléaires neutrophiles ...	24	48
— éosinophiles . ..	0	0
— basophiles	0	1
Myélocytes neutrophiles	0	1
Image d'Arneth	G	D
Indice nucléaire de Wolf..	248	328
Mononucléair. à grains azur	31 %	42 %

D'où il résulte: augmentation de 4.000 globules blancs, portant surtout sur les polynucléaires. Passage de gauche à droite de l'image d'Arneth, augmentation de l'indice nucléaire de Wolf. Augmentation des mononucléaires à grains azurophiles.

Résistance de l'organisme: **R. + 8**

A partir du mois de décembre 1921, cet enfant s'est amélioré progressivement, sa température est redevenue normale, il a augmenté régulièrement de poids. Le 21 avril 1922 il pesait 5 kil. 200. Il st actuellement à la montagne dans un parfait état de santé.

Observation IV

Nourrisson de 7 mois — Hérédo-tuberculeux — R = + 6

Enfant n° 8.630 de la Crèche départementale. Sexe féminin. 7 mois. Poids: 5 kilos. Antécédents héréditaires: mère tuberculeuse cavitaire en traitement à la salle Rossa. A nourri son enfant jusqu'à 6 mois. Antécédents personnels: écoulement vaginal gonococcique assez abondant. Examen clinique: aspect général bon. Pas de ganglions cervicaux. Rien à l'auscultation. Température normale. Examen radioscopique: poumons normaux,

jeu du diaphragme libre; quelques ganglions trachéo-bronchiques à peine visibles. Cuti-réaction fortement positive.

Le 29 novembre 1921, nous pratiquons une injection de 0 mmgr. 0085 de tuberculine: pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires suivantes:

	Avant l'Injection 28 Nov. 1921	Après l'Injection 30 Nov. 1921
Nombre de globules blancs.	16.040	19.120
Lymphocytes	13	24
Moyens mononucléaires	11	7
Grands mononucléaires	19	10
Formes de transition	3	5
Polynucléaires neutrophiles	52	53
— éosinophiles	0	0
— basophiles	1	0
Grand lymphocyte	1	1
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf	3.1	3.04
Mononucléaire à grains azur	45 %	61 %

D'où il résulte: augmentation de 3.080 globules blancs portant surtout sur les lymphocytes.

Résistance de l'Organisme: R. = 6

Actuellement, cette enfant se porte toujours bien. En somme, elle n'a jamais présenté de signes bien nets d'infection tuberculeuse, et pourtant sa résistance est forte: cette observation semble prouver que la résistance de l'organisme se transmet héréditairement de la mère à l'enfant. C'est la thèse qu'a défendue le professeur italien Giuseppe Sanarelli dans son ouvrage « Tuberculose à Evolution sociale » 1913.

Observation V

Nourrisson de 2 mois — Tuberculose ganglionnaire — R = — 2
Depuis deux mois malade

Enfant n° 20083 de la Crèche départementale, né le 7 juin 1922, de père et mère inconnus, entre le 9 juin au biberon avec

un poids de 3 kil. 500. Depuis son entrée, son poids reste stationnaire. Wassermann négatif, température normale. Rien à l'auscultation.

Le 15 juillet, l'enfant maigrit, petite toux sèche, quelques ganglions cervicaux. Cuti-réaction négative. Toujours rien à l'auscultation mais l'examen radioscopique révèle une opacité des deux tiers supérieurs du poumon gauche. Le 29 juillet, nouvel examen radioscopique : grisaille généralisée des deux poumons.

Le 30 juillet, l'enfant ne pèse plus que 2 kil. 900. Ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux multiples. Nous pratiquons ce jour-là une injection de 1/200 de mmgr. de tuberculine ; pas de réaction thermique. Nous observons les réactions cellulaires suivantes :

	Avant l'Injection (29 Juillet)	Après l'Injection (31 Juillet)
Nombre de globules blancs.	18.340	16.120
Lymphocytes	21,5	19,5
Moyens mononucléaires	15,5	16
Grands mononucléaires	18	11
Formes de transition	6	8
Polynucléaires neutrophiles	39	46,5
— éosinophiles	0	0
— basophiles	0	0

D'où il résulte : diminution de 2.000 G. B.

Résistance de l'organisme : R. — 2

Peu de temps après l'état général de l'enfant s'aggrave, les ganglions cervicaux se ramollissent. Sous l'aisselle droite, on sent un gros paquet ganglionnaire dur et mobile. La température est irrégulière. Le 8 octobre, une radiographie instantanée montre : poumons clairs, présence de ganglions trachéo-bronchiques. Le poids est tombé à 2 kil. 400 et l'enfant meurt le 11 octobre 1921.

Autopsie. — Poumons pâles, flasques, sans lésion tuberculeuse (ils ont été injectés avec du bismuth par l'artère pulmonaire et radiographiés ensuite selon la méthode de Pissavy et Saidman (*Presse médicale*, 22 juin 1921). Cœur normal. Tube

digestif normal, un peu de liquide dans le péritoine avec quelques fausses membranes. Foie normal. Rate grosse, dure à la coupe, parsemée de granulations tuberculeuses. Reins normaux. Rien aux méninges. Nombreux ganglions axillaires en voie de caséification. Ganglions cervicaux, mastoïdiens et occipitaux complètement ramollis. Un examen histologique de la rate et des ganglions a confirmé les lésions de tuberculose.

Observation VI

Nourisson de 10 mois — R = — 2 — Décédé de septicemie tuberculeuse

L'enfant n° 43.749, né le 28 février 1921, entre à la Crèche départementale le 19 mars 1921 avec sa mère. Antécédents héréditaires : mère traitée autrefois pour la syphilis, mauvais état général. Antécédents personnel : nourri au sein, Wassermann trois fois négatif. Entre à l'infirmerie le 25 août 1921 avec des signes de bronchite. La température s'élève au-dessus de 39°, la courbe de poids fléchit. L'enfant a plusieurs convulsions, ses fontanelles sont tendues, pas de Kernig, pas de vomissements. Une ponction lombaire faite le 5 septembre montre un liquide clair, légèrement hypertendu, cytologie normale, albumine 0,20. Après la ponction lombaire, les convulsions cessent, mais à l'auscultation des poumons, on entend toujours des râles sibilants et la percussion dénote une zone de submatité à la base gauche. Pas de ganglions cervicaux. Facies pâle et amaigri. Cuti-réaction négative. Le 10 septembre, un examen radioscopique montre de la grisaille des deux poumons, jeu du diaphragme un peu limité, cœur gros. Le 30 septembre, nouvel examen radioscopique ; grisaille au sommet gauche. Le 21 octobre, troisième examen radioscopique : opacité des deux poumons. Triangle de Weil et Mourriquand à droite. A partir du 20 novembre, la température se maintient aux environs de 37° et l'état de l'enfant s'améliore.

Le 13 décembre, nous profitons de cette stabilité thermique pour injecter 1/100 de mmgr. de tuberculine (poids : 5 kil. 500) :

pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires suivantes :

	Avant l'Injection (12 Déc.)	Après l'Injection (14 Déc.)
Nombre total de G. B.....	7.800	6.520
Lymphocytes	22	12
Moyens mononucléaires	18	17
Grands mononucléaires	23	20
Formes de transition.....	3	3
Polynucléaires neutrophiles ...	34	48
— éosinophiles . ..	0	0
— basophiles	0	0
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf...	295	290
Mononucléair. à grains azur	19 %	15 %

D'où il résulte : diminution de 2.000 globules blancs, portant surtout sur les mononucléaires. L'image d'Arneth reste déviée à droite, l'indice nucléaire est abaissé, ainsi que le nombre de mononucléaires à grains azur.

Résistance de l'organisme : **R. — 2**

Le 30 décembre 1921, l'enfant fait une poussée fébrile à 40° avec des signes de submatité aux deux bases, dyspnée, mais tout rentre dans l'ordre au bout de quelques jours. En janvier, la température est irrégulière avec quelques ascensions au-dessus de 38°. Le 1er février, grandes oscillations thermiques, aggravation de l'état général. L'enfant meurt le 7 février 1922 en hyperthermie.

Autopsie. — Poumons fortement congestionnés aux bases, pas de lésion de broncho-pneumonie. Quelques ganglions trachéo-bronchiques. Tube digestif normal. Foie énorme, congestionné. Reins normaux. Rien aux méninges.

Observation VII

Enfant de 11 ans — Lupus tuberculeux — R = + 1 — Guérison.

S. S..., 11 ans, 27 kilos. Antécédents héréditaires: néant. Antécédents personnels: vu pour la première fois le 2 mai 1921, cet enfant se présente avec des placards de lupus tuberculeux non excedens de la joue gauche, de la joue droite, de l'oreille droite et de l'avant-bras droit. Le lupus de l'avant-bras a été excisé, les autres cautérisés par galvano-puncture et le 20 juin, la guérison est totale. Le diagnostic est confirmé par un examen histopathologique de la pièce. Bon état général. Pas de ganglions. Rien à l'auscultation des poumons.

Le 1er décembre 1921, nous pratiquons une injection de 1/20 de mmgr. de tuberculine: pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires suivantes:

	Avant l'Injection (30 Nov.)	Après l'Injection (2 Déc
Nombre de globules blancs.	17.320	17.740
Lymphocytes	24	11
Moyens mononucléaires	4	7
Grands mononucléaires	3,5	6
Formes de transition.....	1	6,5
Polynucléaires neutrophiles ...	67,5	68
— éosinophiles . ..	0	0
— basophiles	0	0
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf..	320	310
Mononucléair. à grains azur	33 %	52 %

D'où il résulte: augmentation de 420 G. B.

Résistance de l'organisme: R. + 1

La guérison de ce lupus s'est maintenue. Bon état général.

Observation VIII

Jeune fille de 19 ans — Induration du sommet — R = + 4

Mlle X... (salle Mistral, n° 22), âgée de 19 ans. Poids: 45 kilos.

Antécédents héréditaires: néant. Antécédents personnels: bronchites légères tous les hivers, depuis l'âge de 15 ans. Actuellement, bon état général. Pas de ganglions. Légère submatité dans la fosse sous-claviculaire droite. Expiration soufflante et prolongée du sommet droit, augmentation de la transsonnance thoracique. Examen radioscopique: poumon droit s'éclairant mal à la toux. Pas de fièvre.

Le 18 novembre 1921, nous injectons 1/15 de mmgr. de tuberculine. Pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires suivantes:

	Avant l'Injection (16 Nov.)	Après l'Injection (19 Nov.)
Nombre de globules blancs.	11.660	13.880
Lymphocytes	18	5,5
Moyens mononucléaires	10	10
Grands mononucléaires	6	7
Formes de transition.	8	10,5
Polynucléaires neutrophiles . . .	56	63
— éosinophiles . . .	0	2
— basophiles	2	2
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf. .	306	340
Mononucléair. à grains azur	27 %	36 %

D'où il résulte: augmentation de 2.000 globubles blancs.

Résistance de l'organisme: **R. + 4**

Nous remarquons ici que c'est surtout sur les polynucléaires qu'a porté l'augmentation des leucocytes. Nous avons: apparition d'éosinophiles, image d'Arneth déviée à droite, augmenta-

tion de l'indice nucléaire et du nombre de mononucléaires à grains azur.

Cette jeune fille n'a présenté depuis aucune manifestation tuberculeuse.

Observation IX

Jeune femme, 22 ans — Scrofuleuse cicatrisée — R = + 4

Mlle Y..., âgée de 22 ans. Poids: 49 kilos. Antécédents héréditaires: néant. Antécédents personnels: abcès froids ganglionnaires suppurés du cou à l'âge de 10 ans. Actuellement guéris. Quelques ganglions cervicaux indolores. Pas de ganglions axillaires. A la radioscopie, poumons normaux, ganglions trachéo-bronchiques petits et très opaques, pas de fièvre, bon état général.

Le 21 novembre, injection de 1/15 de mmgr. de tuberculine: pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires:

	Avant l'Injection (20 Nov.)	Après l'Injection (22 Nov.)
Nombre total de G. B.....	9.660	11.420
Lymphocytes	16	14
Moyens mononucléaires	5,5	6
Grands mononucléaires	11	13
Formes de transition.....	3,5	5,5
Polynucléaires neutrophiles ...	63	60
— éosinophiles	0,5	1,5
— basophiles	0,5	0
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf..	272	298
Mononucléair. à grains azur	32 %	48 %

D'où il résulte: augmentation de 2.000 globules blancs.

Résistance de l'organisme: **R. + 4**

L'image d'Arneth est déviée à droite, l'indice nucléaire de Wolf est augmenté, ainsi que la proportion des mononucléaires à grains azur.

Cette observation semble confirmer la loi de Marfan (1886)

sur l'immunité conférée par des lésions scrofuleuses du jeune âge guéries.

Observation X

Bronchite emphysémateuse tuberculeuse chez un algérien — R = — 2
Ramollissement du sommet gauche et décès 5 mois après

K. M... (salle Rémuzat, n° 10), Algérien, 32 ans, manœuvre. Poids: 56 kilos. Antécédents héréditaires: néant. Antécédents personnel: a toujours été bien portant; grippe en 1918. Actuellement: bon état général, température normale depuis son entrée à l'hôpital. Signes de bronchite emphysémateuse, bilatérale avec bruit de tempête. Le maximum des bruits siège à gauche. En arrière, le sommet gauche est submat et obscur. Expectoration nummulaire, abondante et fétide. Rien à signaler aux autres organes. Wassermann négatif. Présence de bacilles de Koch dans les crachats. Réaction de Besredka franchement positive.

Examen radioscopique: sommet gauche opaque, ne s'éclairant pas à la toux. Sommet droit légèrement voilé, mais s'éclairant. Aspect pommelé de la région sous-claviculaire gauche jusqu'à la moitié supérieure du champ pulmonaire. Ombre hilaire accentuée. Quelques traînées scléreuses. La clarté du champ pulmonaire droit est conservée. Le diaphragme est mobile.

Le 31 octobre 1921, nous pratiquons une injection de 1/10 de mmgr. de tuberculine: pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires suivantes:

	Avant l'Injection (30 Oct.)	Après l'Injection (1er Nov.)
Nombre total de G. B.....	9.840	8.912
Lymphocytes	15	18
Moyens mononucléaires	17	15
Grands mononucléaires	5	10
Formes de transition.....	3	4
Polynucléaires neutrophiles ...	58	53
— éosinophiles ...	2	0
— basophiles	0	0
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf..	310	292

D'où il résulte : diminution de 1.000 globules blancs portant surtout sur les polynucléaires, disparition des éosinophiles. L'image d'Arneth reste déviée à droite, l'indice de Wolf est abaissé.

Résistance de l'organisme : **R. — 2**

Ce malade a évolué lentement vers le ramollissement. Malgré un traitement autoptysmathérapique (1) en vue d'agir sur l'infection secondaire, on assiste le 20 décembre à une nouvelle poussée bronchitique, en janvier apparaissent des craquements humides au sommet gauche avec fièvre hectique et amaigrissement. Le malade meurt le 16 avril 1922.

Cette observation semble confirmer le peu de résistance que possède la race algérienne vis-à-vis de la tuberculose. Malgré les signes de tuberculose fibreuse que présentait le malade au moment où nous avons mesuré sa résistance, malgré le pronostic favorable émis par le médecin traitant à ce moment-là, nous n'avons pas été étonnés de trouver une résistance négative bientôt confirmée par l'évolution de la maladie.

Observation XI

Tuberculose cavitaire — R = — 1. — Décédé

R. S..., 35 ans, journalier. Poids : 47 kilos. Antécédents héréditaires : père mort tuberculeux. Antécédents personnels : bronchites tous les hivers depuis une dizaine d'années. Actuellement : mauvais état général, amaigrissement considérable. Signes cavitaires du sommet gauche avec signes d'infiltration à la base. Craquements secs au sommet droit en avant. Température instable. Présence de bacilles de Koch dans les crachats.

Le 26 janvier 1922, nous pratiquons une injection de 1/15 de mmgr. de tuberculine : pas de réaction thermique. Nous notons les réactions cellulaires :

---

(1) Voir thèse de J. Raybaud (obs. XIX) : Contribution à l'étude de la vaccinothérapie pulmonaire (Montpellier, 1922).

	Avant l'Injection	Après l'Injection
Nombre total de G. B.....	10.020	9.480
Lymphocytes	7	15
Moyens mononucléaires	5,5	6,5
Grands mononucléaires	8	8,5
Formes de transition.....	4,5	3
Polynucléaires neutrophiles ...	74	66,5
— éosinophiles . ..	1	0
— basophiles	0	0 5
Image d'Arneth	D	D
Indice nucléaire de Wolf..	298	290

D'où il résulte : diminution de 500 globules blancs portant surtout sur les polynucléaires, disparition des éosinophiles. L'image d'Arnesth reste déviée à droite. L'indice de Wolf est légèrement abaissé.

Résistance de l'organisme : **R. —1**

Ce malade est décédé un mois après.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

Autant que l'on peut tirer des conclusions de ce nombre trop restreint d'observations, nous dirons, sans vouloir préjuger encore de la valeur de notre méthode, que nous avons trouvé :

I. — Des *résistances nulles* chez des nourrissons bien portants, non suspects de tuberculose, à cuti-réaction négative (obs. I et II).

II. — Des *résistances positives* variant entre + 1 et + 8 chez des nourrissons et des enfants infectés récemment par le bacille de Koch, mais qui ont guéri ensuite (obs. III, IV et V) ; chez des scrofuleux cicatrisés (obs. IX) ; dans certains cas d'induration du sommet avec bon état général (obs. VIII). Dans ces cas, la cuti-réaction est souvent positive.

III. — Des *résistances négatives* variant entre — 1 et — 2 dans les infections tuberculeuses primitives graves du nourrisson (obs. V et VI), dans la tuberculose cavitaire (obs. XI), et dans certaines formes de tuberculose fibreuse qui évoluent ensuite vers le ramollissement et la mort (obs. X). Dans ces cas, la cuti-réaction est négative.

Les modifications de la formule leucocytaire sous l'influence de nos injections de tuberculine nous ont paru

variables suivant les cas: tantôt c'est sur les polynucléaires que porte l'augmentation ou la diminution du nombre de leucocytes, tantôt c'est sur les mononucléaires. Le nombre d'observations que nous avons actuellement ne permet pas de tirer une loi à ce sujet, mais il est à supposer que ces variations de la formule leucocytaire sont liées au mode de défense de l'organisme, différent suivant l'organe lésé par la tuberculose.. Dans la résistance de l'organisme, telle que nous la concevons, il y a deux éléments: l'un quantitatif, mesurable par conséquent, qui fait qu'un organisme réagit plus ou moins que tel autre vis-à-vis de la même infection; l'autre, qualitatif, non mesurable, qui fait qu'un organisme réagit de telle façon ou de telle autre, suivant l'organe lésé par la tuberculose. Ces deux facteurs, nous les évaluons: le premier par l'augmentation du taux des leucocytes, le second par les modifications apportées dans la formule leucocytaire.

Un fait digne d'être noté dès maintenant est l'apparition des éosinophiles sous l'influence de l'injection de tuberculine dans les cas favorables, leur disparition dans les cas défavorables (obs. VII, VIII, IX, X et XI).

L'image d'Arneth a été souvent en désaccord avec nos résultats: nous l'avons fréquemment trouvée déviée vers la droite lorsque nous trouvions une résistance négative et que le malade mourrait quelques mois après.

L'indice nucléaire de Wolf, d'une façon générale, s'est trouvé augmenté par l'injection de tuberculine, dans les cas favorables, diminué dans les cas défavorables. Mais la valeur absolue de cet indice ne nous a pas donné de résultats constants en vue du pronostic de la tuberculose.

Par contre, nous avons noté d'une façon presque constante l'augmentation, sous l'influence de la tuberculine, du nombre de mononucléaires à grains azurophiles. Ces

grains azurophiles ne sont pas de véritables granulations leucocytaires analogues aux granulations α et ε d'Ehrlich. Ce sont, d'après Pappenheim, des produits d'une sécrétion cellulaire interne (1). Leur augmentation nous paraît être le témoin d'un hyperactivité des mononucléaires du sang.

(1) Gilbert et Weinberg. *Traité du sang*, t. I, p. 292.

CHAPITRE VI

APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE ET A LA THERAPEUTIQUE GENERALES

Si nous n'avons pas voulu tirer des conclusions fermes sur la valeur pratique de nos résultats au point de vue du pronostic et du diagnostic évolutif de la maladie, il nous semble cependant que le point de départ de notre méthode reste vrai. Quel que soit le sort que nous réserve l'expérience, notre formule de la résistance de l'organisme :

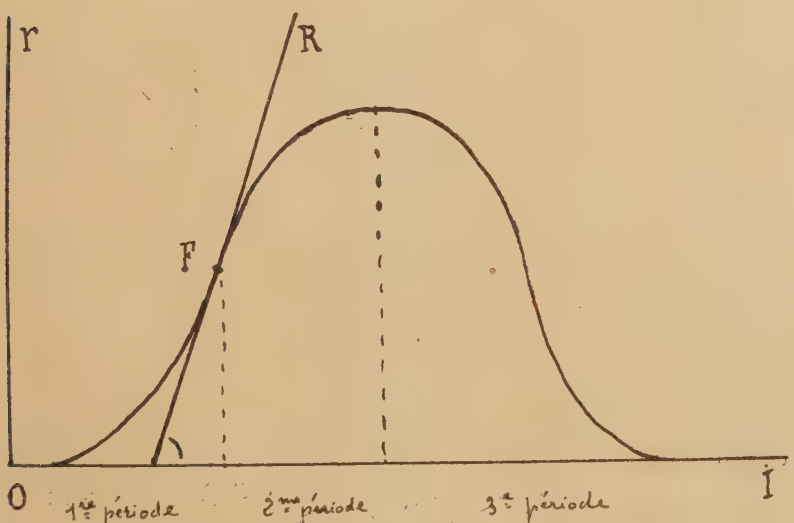
$$R = \frac{dr}{dI}$$

reste exacte au sens mathématique du mot. Cette formule s'applique aussi bien à la tuberculose qu'à toutes les maladies infectieuses. Voyons, dans ce dernier chapitre, les déductions que l'on peut en tirer au point de vue de la pathologie et de la thérapeutique générale.

Les mathématiciens ont l'habitude de représenter graphiquement une dérivée par la tangente à la courbe représentative de la fonction étudiée. Construisons donc la courbe représentant l'évolution de la maladie en fonction de l'infection tuberculeuse, c'est-à-dire suivant les notations déjà admises, la courbe

$$r = f(I)$$

Portons en abscisses l'intensité de l'infection qui va croissante depuis la naissance jusqu'à la mort par cachexie tuberculeuse. Portons en ordonnées les réactions de l'organisme. A la naissance, ces réactions sont nulles, puisque la cuti-réaction est négative, et la courbe se confond avec l'axe de I. A l'âge adulte, la cuti-réaction devient positive, la courbe doit s'élever au-dessus de l'axe des I. A la période cachectique, la cuti-réaction redevient négative, l'organisme ne réagit plus et la courbe doit venir se confondre de nouveau avec l'axe des I. D'une façon tout à fait schématique, notre courbe aura l'allure d'une courbe en cloche. Et la tangente à cette courbe représentera à chaque instant la résistance de l'organisme vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.



I. — Cette courbe nous montre d'abord pourquoi nous avons trouvé dans plusieurs de nos observations des résistances négatives, fait qui paraît choquer au premier abord.

De plus, nous pouvons diviser l'évolution du tuberculeux en deux phases: une première pendant laquelle la

résistance est positive; une deuxième pendant laquelle elle est négative. Dans la première phase, nous remarquons un point d'inflexion F. En ce point, la tangente a 3 points de contact avec la courbe, la dérivée passe par un maximum, la résistance de l'organisme cesse de croître pour diminuer. Ce point d'inflexion indique donc un *fléchissement* de la résistance de l'organisme: il y a nécessairement une période de la maladie, un âge dans la vie du tuberculeux où la résistance fléchit. Cet âge correspond précisément à cette période de l'adolescence où l'on voit le plus éclater soudainement des accidents tuberculeux:

« Hélas! que j'en ai vu mourir des jeunes filles... »

disait Victor Hugo: elles mourraient tuberculeuses. En somme, la tuberculose se contracte pendant l'enfance, elle ne se déclare cliniquement qu'à l'adolescence, au moment où la résistance fléchit.

De sorte que nous devons diviser l'évolution du tuberculeux en trois périodes:

Une première période de latence de la maladie: l'enfant est tuberculeux, mais toute nouvelle infection fait croître sa résistance, et nous n'avons aucun phénomène d'aggravation.

Une deuxième période, où des signes physiques et fonctionnels apparaissent: congestion des sommets, fièvre, tachycardie... Le malade résiste, mais à chaque nouvelle infection sa résistance, tout en restant positive, diminue pour se rapprocher de zéro.

Une troisième période enfin, période cavitaire et de cachexie, où le malade, loin de réagir par des réactions de défense, se laisse envahir par l'infection.

Nous trouvons donc réunis dans cette courbe, intriqués

pour ainsi dire l'un dans l'autre, les deux processus humoraux qui président à l'évolution d'une maladie infectieuse: l'immunité d'une part, l'hypersensibilisation ou anaphylaxie de l'autre.

II. — Cette courbe nous explique enfin les méfaits de la tuberculinothérapie. Chez qui, en effet, a-t-on appliqué d'abord cette méthode thérapeutique? Chez des cavitaires surtout, et l'on comprend qu'une injection de tuberculine aggrave forcément le malade en l'acheminant vers la mort. Chez des tuberculeux avec lésions appréciables à l'auscultation: ici, l'aggravation est peut-être moins marquée, mais insuccès quand même, car l'injection de tuberculine, si elle augmente les réactions, diminue la résistance.

Il ne peut exister de tuberculinothérapie efficace que pendant la première période de la maladie, la période de latence, là où la résistance est accrue par une nouvelle infection: chez l'enfant par conséquent, et avant que n'apparaissent les signes cliniques de tuberculose. *La tuberculinothérapie ne peut exister qu'en tant que méthode prophylactique à faire chez des non tuberculeux.*

Et cela est si vrai que c'est un fait déjà observé pour toutes les méthodes vaccinothérapiques: elles ne sont efficaces que si on les applique dès le début de la maladie. Vincent l'a déjà dit pour la fièvre typhoïde, Ortiz, Acuna et Belloc l'ont confirmé (1).

Nous ajoutons même que la considération de notre courbe évolutive des diverses maladies infectieuses fournit en somme la seule explication que l'on puisse donner sur le mode d'action des vaccins dans les infections gé-

(1) Ortiz, Acuna et Belloc. *Arch. méd. des enfants,* décembre 1915.

néralisées. Pour une infection localisée, on conçoit très bien qu'une injection de vaccin dans le tissu cellulaire sous-cutané provoque la formation par l'organisme tout entier d'anticorps dont l'action vient s'ajouter au processus de défense locale au niveau du foyer inflammatoire (1). Mais dans les infections généralisées du type septicémique comme la fièvre typhoïde, l'infection puerpérale, l'organisme tout entier est saturé de toxines microbiennes, les moyens de défense sont à peine suffisants pour neutraliser les poisons sans cesse sécrétés par les bacilles qui se multiplient. Comment, dans ces cas-là, un nouvel apport de toxines peut-il avoir un effet curatif? C'est que pour toutes ces infections il existe, comme pour la tuberculose, une période antérieure au point d'inflexion, période plus ou moins courte, *pendant laquelle la résistance de l'organisme s'accroît lorsque l'intensité de l'infection augmente.* Les injections de vaccin faites pendant cette période agissent en augmentant la résistance de l'organisme.

(1) L. Hallion. Les principes de la vaccinothérapie curative. *Monde médical*, 16 mars 1922.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION. — Le problème du diagnostic de la Tuberculose. C'est un diagnostic évolutif qu'il est nécessaire de porter. — Le rôle de la résistance de l'organisme dans l'évolution de la Tuberculose 9

CHAPITRE I. — HISTORIQUE : Les diverses théories de l'immunité et l'idée de résistance de l'organisme. — Pasteur et Metchnikoff. — Les leuco-pronostics de la Tubercolose, les sero-pronostics, la réaction de Calmette et Besredka. — Les Tuberculino-pronostics..... 16

CHAPITRE II. — EXPOSÉ THÉORIQUE DE NOTRE MÉTHODE..... 22

CHAPITRE III. — EXPOSÉ TECHNIQUE DE NOTRE MÉTHODE : Le choix d'une Tuberculine. — Dosage de la quantité injectée. — L'hématimétrie 25

CHAPITRE IV. — OBSERVATIONS 31

CHAPITRE V. — CONCLUSIONS..... 45

CHAPITRE VI. — APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE ET A LA THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES..... 48

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

De la mesure de la Résistance de l'Organisme dans la Tuberculose.

Par M. Fernand Trabuc.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 25 juin 1922.

Le Professeur,

DERRIEN.

Vu :

Montpellier, le 27 juin 1922.

Le Doyen :

E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer,

Montpellier, le 27 juin 1922.

Le Recteur.

Jules COULET.